

Docket No.: 43888-311

PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of : Customer Number: 20277
Kiyoko OSHIMA, et al. : Confirmation Number:
Serial No.: : Group Art Unit:
Filed: April 02, 2004 : Examiner:

For: METHOD AND DEVICE FOR MEASURING CONCENTRATION OF SPECIFIC
COMPONENT

CLAIM OF PRIORITY AND
TRANSMITTAL OF CERTIFIED PRIORITY DOCUMENT

Mail Stop Patent Application
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

In accordance with the provisions of 35 U.S.C. 119, Applicants hereby claim the priority of:

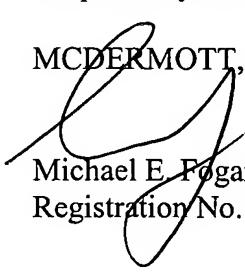
Japanese Patent Application No. 2003-100082, filed April 3, 2003

and

Japanese Patent Application No. 2003-112944, filed April 17, 2003

cited in the Declaration of the present application. Certified copies are submitted herewith.

Respectfully submitted,


MCDERMOTT, WILL & EMERY

Michael E. Fogarty
Registration No. 36,139

600 13th Street, N.W.
Washington, DC 20005-3096
(202) 756-8000 MEF:prg
Facsimile: (202) 756-8087
Date: April 2, 2004

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

4388-311
Oshima et al.
April 1, 2004

McDermott, Will & Emery

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 4月 3日

出願番号
Application Number: 特願2003-100082

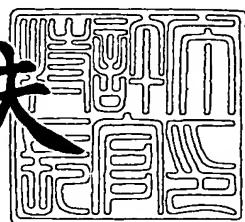
[ST. 10/C]: [JP2003-100082]

出願人
Applicant(s): 松下電器産業株式会社

2004年 1月 23日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 2033740391

【提出日】 平成15年 4月 3日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 G01N 21/27

A61B 5/14

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府門真市大字門真1006番地 松下電器産業株式会社内

【氏名】 大嶋 希代子

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府門真市大字門真1006番地 松下電器産業株式会社内

【氏名】 内田 真司

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府門真市大字門真1006番地 松下電器産業株式会社内

【氏名】 塩井 正彦

【特許出願人】

【識別番号】 000005821

【氏名又は名称】 松下電器産業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100092794

【弁理士】

【氏名又は名称】 松田 正道

【電話番号】 06-6397-2840

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 009896

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9006027

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 特定成分の濃度測定方法、および、測定装置

【特許請求の範囲】

【請求項1】 試料と接触し、光源から出射された光を前記試料に照射し、前記試料から帰還した光を受光し、前記受光した光を出射する光学素子と、水分の吸収ピークに対応する波数及び測定対象の特定成分の吸収ピークに対応する波数吸収ピークに対応する波数における、前記光学素子より出射された前記光の光量の、少なくとも2つの波数における、前記光学素子より出射された前記光の光量を検出する光検出手段と、前記光検出手段からの信号を処理する信号処理手段とを利用して、前記試料中に含まれる特定成分の濃度情報を測定する濃度測定方法を

であって、

前記試料と前記光学素子が接触した状態で、一度の操作で少なくとも2回の測定情報を取り込む取込工程と、

この取込工程によって得られた、前記光検出手段からの信号に基づいて、水分の吸光度と特定成分の吸光度との関係を示す勾配線を算出する勾配線算出工程を有し、

この勾配線算出工程により得られた情報に基づいて、特定成分の濃度の補正を行う、特定成分の濃度測定方法。

【請求項2】 前記勾配線算出工程は、 $700 \sim 3200 \text{ cm}^{-1}$ のなかの少なくとも2箇所の波数信号情報から勾配線を算出する請求項1に記載の特定成分の濃度測定方法。

【請求項3】 前記勾配線算出工程は、 $1800 \sim 3200 \text{ cm}^{-1}$ のなかの少なくとも1箇所の波数信号情報と、特定成分濃度情報を含む $700 \sim 1800 \text{ cm}^{-1}$ のなかの少なくとも1箇所の波数信号情報から勾配線を算出する請求項1に記載の特定成分の濃度測定方法。

【請求項4】 光源と、試料と接触し、前記光源から出射された光を前記試料に照射し、前記試料から帰還した光を受光し、前記受光した光を出射する光学素子と、水分の吸収ピークに対応する波数及び測定対象の特定成分の吸収ピークに対応する波数の、少なくとも2つの波数における、前記光学素子より出射された前記光の光量を検出する光検出手段と、前記光検出手段からの信号を処理する信

号処理手段とを備えた、特定成分の濃度情報を測定する濃度測定装置において、

前記信号処理手段は、

前記試料と前記光学素子が接触した状態で一度の操作で得られた、少なくとも2回の測定情報によって得られた前記光検出手段からの信号に基づいて、水分の吸光度と特定成分の吸光度との関係を示す勾配線を算出し、この勾配線を利用して特定成分の濃度を得る、特定成分の濃度測定装置。

【請求項5】 前記光学素子は、減衰全反射素子である請求項4に記載の特定成分の濃度測定装置。

【請求項6】 請求項4記載の特定成分の濃度測定装置の、勾配線を算出する前記信号処理手段としてコンピュータを機能させるためのプログラム。

【請求項7】 請求項6記載のプログラムを担持した記録媒体であって、コンピュータにより処理可能な記録媒体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、生体の血糖値、水分、コレステロール等、試料中の特定成分の濃度情報を試料からの帰還光を測定することにより、光学的に測定するための特定成分の濃度測定方法および測定装置に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来から光学測定装置を用いて、試料、とりわけ生体の特定成分を測定する方法が種々提案されている。

【0003】

例えば、光学素子として、平行に向かい合った一対の反射面を備えた透明な減衰全反射（以下、ATRと略称する）素子に上下の口唇を密着させて血糖値を測定する方法が提案されている。この方法によると、ATR素子であるセレン化亜鉛、シリコン、ゲルマニウム等からなるATRプリズムを口にくわえて、口唇によりATR素子を押さえつけた状態でATR素子に光を入射させ、ATR素子の反射面と口唇の境界で全反射を繰り返してATR素子の外部に出射した光を分析

する（特許文献1参照）。

【0004】

また、ZnSe光学結晶等からなるATR素子を口唇の粘膜に密着させた後、このATR素子に波長9～11マイクロメートルのレーザ光を入射させ、ATR素子の内部で多重反射させ、その減衰全反射光、散乱反射光等を分析することにより血糖値や血中エタノール濃度を測定する方法が提案されている（非特許文献1参照）。

【0005】

これらの方法によると、リアルタイムに、かつ、非侵襲的に、グルコース濃度、コレステロール濃度等の特定成分の濃度を測定することができる。これらの方法は、エバネッセント光（いわゆるしみだし光）を定量分析に応用したものである。ATR素子中を進行する光は、ATR素子の反射面と口唇の境界で全反射を繰り返す際にわずかに口唇中に進入し、そこに存在する体液中の成分の影響を受ける。例えば、グルコースには、光の波数が1033、1080 cm⁻¹において、光の吸収ピークが存在するため、この波数の光を生体に照射した場合、生体中のグルコース濃度に応じて光の吸収量が異なってくる。従って、この生体からの帰還光を測定することにより、体液の各種成分の濃度情報が得られる。ここで濃度情報とは、濃度の絶対値、濃度の時間的变化等を意味する。

【0006】

【特許文献1】

特開平9-113439号公報

【非特許文献1】

福島英生、他5名、「血糖値の非侵襲的計測法－光学的ブドウ糖センサの開発－」、BME、社団法人日本エムイー学会、1991年、第5巻、第8号、p. 16-21

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、上記のような従来の光学測定装置においては、光学素子を用いて試料の濃度情報を測定する場合に、光学素子と試料の間に唾液等の液体が介在

したとき、液体の厚みの変化により試料に到達する光の量が変化し、その結果、検出される信号量が大きく変化してしまうため、測定結果にばらつきが生じるといった問題点を有していた。

【0008】

一般に、エバネッセント光の測定対象に浸入する深さは波長オーダであり、生体の表面から波長オーダの距離の表層組織を透過した後、帰還する。従って、上記問題点は、特に、ATR素子を用いた光学測定装置において顕著であった。

【0009】

本発明は、上記の従来の光学測定装置の課題に鑑み、光学素子と試料との間に水、唾液、汗等の液体が介在した場合でも、安定かつ容易に、試料中に含まれる特定成分の濃度情報を測定することができる光学測定装置等を提供することを目的とする。

【0010】

【課題を解決するための手段】

第1の本発明は、試料(5)と接触し、光源(1)から出射された光を試料(5)に照射し、試料(5)から帰還した光を受光し、受光した光を出射する光学素子(2)と、水分の吸収ピークに対応する波数及び測定対象の特定成分の吸収ピークに対応する波数の、少なくとも2つの波数における、光学素子(2)より出射された前記光の光量を検出する光検出手段(3)と、前記光検出手段(3)からの信号を処理する信号処理手段(4)とを利用して、前記試料(5)中に含まれる特定成分の濃度情報を測定する濃度測定方法であって、

前記試料(5)と前記光学素子(2)が接触した状態で、一度の操作で少なくとも2回の測定情報を取り込む取込工程と、

この取込工程によって得られた、前記光検出手段(3)からの信号に基づいて、水分の吸光度と特定成分の吸光度との関係を示す勾配線を算出する勾配線算出工程を有し、

この勾配線算出工程により得られた情報に基づいて、特定成分の濃度の補正を行う、特定成分の濃度測定方法である。

【0011】

第2の本発明は、前記勾配線算出工程は、700～3200cm⁻¹の少なくとも2箇所の波数信号情報から勾配線を算出する第1の本発明の特定成分の濃度測定方法である。

【0012】

第3の本発明は、前記勾配線算出工程は、1800～3200cm⁻¹の少なくとも1箇所の波数信号情報と、特定成分濃度情報を含む700～1800cm⁻¹の少なくとも1箇所の波数信号情報から勾配線を算出する第1の本発明の特定成分の濃度測定方法である。

【0013】

第4の本発明は、光源と、試料と接触し、前記光源から出射された光を前記試料に照射し、前記試料から帰還した光を受光し、前記受光した光を出射する光学素子と、水分の吸収ピークに対応する波数及び測定対象の特定成分の吸収ピークに対応する波数の、少なくとも2つの波数における、前記光学素子より出射された前記光の光量を検出する光検出手段と、前記光検出手段からの信号を処理する信号処理手段とを備えた、特定成分の濃度情報を測定する濃度測定装置において

、
前記信号処理手段は、

前記試料と前記光学素子が接触した状態で一度の操作で得られた、少なくとも2回の測定情報によって得られた前記光検出手段からの信号に基づいて、水分の吸光度と特定成分の吸光度との関係を示す勾配線を算出し、この勾配線を利用して特定成分の濃度を得る、特定成分の濃度測定装置である。

【0014】

第5の本発明は、前記光学素子は、減衰全反射素子である第4の本発明の特定成分の濃度測定装置である。

【0015】

第6の本発明は、第4の本発明の特定成分の濃度測定装置の、勾配線を算出する前記信号処理手段としてコンピュータを機能させるためのプログラムである。

【0016】

第7の本発明は、第6の本発明のプログラムを担持した記録媒体であって、コ

ンピュータにより処理可能な記録媒体である。

【0017】

このような構成の本発明によると、生体等の試料と光学素子との間に、水、汗、唾液等の液体が介在した場合であっても、補正式によって、介在した液体の厚みに関係無く、ある指定した厚みに換算した場合の測定値となるよう補正することにより、安定かつ容易に試料中の特定成分の濃度情報を計測することができる。

【0018】

ここで、光源としては、測定対象である測定成分の吸収波長の光を発するものであれば用いることができ、例えば、炭化珪素SiCを棒状に焼結したグローバ光源、CO₂レーザ、タンクステン灯等があげられる。グルコースのように、波数1033、1080cm⁻¹の赤外域に吸収ピークがあるような物質を計測する場合には、比較的広い波長範囲をカバーすることができ、10ミクロン程度の長波長領域でも良好に発光するという観点から、グローバ光源が好ましい。

【0019】

光学素子の材料としては、当該分野で公知のものを特に限定なく、用いることができ、例えば、Si、Ge、SiC、ダイアモンド、ZnSe、ZnS及びKrSが挙げられる。ここで、グルコースのように、波数1033、1080cm⁻¹の赤外域に吸収ピークがあるような物質を計測する場合には、約9～10ミクロンの赤外波長で透過率が高いという観点から、シリコンまたはゲルマニウムであって、ホウ素やリン等の不純物含有量が小さく、抵抗率が100Ωcm以上のものが好ましく、抵抗率が1500Ωcm以上のものがさらに好ましい。さらには、光学素子がATR素子であることが好ましい。

【0020】

光検出手段としては、当該分野で公知のものを特に限定なく用いることができ、例えば、焦電センサやMCT検出器が挙げられる。

【0021】

特定成分としては、光学的に測定可能な物質であればよく、例えば、生体中の血糖値、水分、コレステロール、中性脂肪、乳酸、血中エタノール、体液の各種

成分等が挙げられる。

【0022】

試料としては、光学的に測定可能な物質を含み得るものであればよく、例えば皮膚、口唇等の生体組織が挙げられる。さらには、測定中に唾液等の液体が浸出し易い口唇が好ましい。

【0023】

濃度情報としては、測定対象である特定成分の濃度の絶対値、成分比及び組成、並びにそれらの時間的変化等が挙げられる。

【0024】

なお、本課題を解決するための手段において記載した参照符号は単に例を示すものであって、この参照符号によって、本願の特許請求の範囲が限定されるものではない。

【0025】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施の形態について、図面を用いて詳細に説明する。図1は、本発明の一実施の形態における特定成分の濃度測定装置の構成を示す概略図である。

【0026】

本実施の形態における特定成分の濃度測定装置は、光源1、光学素子であるATR素子2、光検出手段3、信号処理手段4、及び光源1とATR素子2の間に設けられた分光手段（図示せず）から構成されている。

【0027】

ここで、光源1としてはSiC光源を、ATR素子2としてはゲルマニウムを、光検出手段3としては焦電センサを、信号処理手段4としては計算機を用いた。また、信号処理手段4は取込工程と勾配線算出工程を実行できる。このとき、前記信号処理手段4に保有するデータベースは、例えばグルコースピーク値を血糖値に換算する基本勾配線情報を内蔵しておき、測定によって得られる数値から血糖値を算出してこの血糖値を外部出力してもよい。

【0028】

前記取込工程は、測定開始スイッチなどで一度の開始操作によって、自動的に測定の初めのデータと時間経過後のデータを取り込むよう構成したものである。経過時間は初めの測定に連続した直後であってもよいし、数秒ないし数分後であってもよく、試料5とATR素子2が接触した状態で連続したまま少なくとも2回の測定データ取り込みを行うものである。

【0029】

前記勾配線算出工程は、一度の測定で得られる2個の測定データから、各々、 $700 \sim 3200 \text{ cm}^{-1}$ の中で少なくとも2箇所の波数信号情報を用いて直線あるいは近似曲線から成る勾配線を算出するものである。

【0030】

また、前記取込工程は、一度の測定で、2回以上多数回測定データを取り込む設定でもよく、回数が多いほど勾配を算出する工程が精密になるものである。

【0031】

次に、本実施の形態における特定成分の濃度測定装置の動作を、図1を用いて説明する。光源1から出射され、ATR素子2に入射した光は、全反射を繰り返しながらATR素子2内を伝搬していく。光は、ATR素子2の界面で全反射するが、この時、光は僅かにATR素子2の外側媒体にしみだす。この光は、エバネッセント波と呼ばれ、波長の数倍程度しみ出すことが知られており、エバネッセント波は、試料5の構成成分に応じた量だけ吸収される。試料5に吸収された量は光検出手段3により検出され、検出された信号に基づいて濃度情報が算出されるものである。また、本実施の形態では用いなかつたが、干渉計を用いてFT-IR法により光検出を行なうと、高感度な測定ができるため好ましい。

【0032】

次に、本実施の形態における勾配線算出工程によって、正確なグルコース吸収量を算出する動作を説明する。ここで正確なグルコース吸収量とは、唾液の厚さが予め決めた所定値のときのグルコース吸収量である。

【0033】

図2は、試料5である口唇とATR素子2を密着させた連続状態のまま、一度の測定時に取込工程によって取り込んだ2回分の測定情報スペクトル例である。

口唇5とATR素子2を連続して密着させた状態であると、唾液層の厚みが徐々に変動し、口唇5に到達する光量が変化するため1回目と2回目の取込データが変化し、2種類のスペクトルとなっている。

【0034】

このスペクトルの、水の影響による変動の大きい信号領域である $1800\sim3200\text{ cm}^{-1}$ の中で例えば 2100 cm^{-1} での吸光度情報を横軸にし、グルコース吸収ピークの1つである 1080 cm^{-1} での吸光度情報を縦軸にして比較したものを図3に示す。

【0035】

グルコースの吸収は大小さまざまなピークが $700\sim3200\text{ cm}^{-1}$ の領域にあるが、水の影響を受けにくい領域として $700\sim1800\text{ cm}^{-1}$ での範囲での吸収ピークがよく用いられる。

【0036】

1回目のスペクトルでの 2100 cm^{-1} での吸光度情報a1、グルコース吸収ピークの1つである 1080 cm^{-1} での吸光度情報b1を示した点がC1であり、2回目のスペクトルでの 2100 cm^{-1} での吸光度情報a2、グルコース吸収ピークの1つである 1080 cm^{-1} での吸光度情報b2を示した点がC2である。

【0037】

このC1、C2の2点を直線あるいは近似曲線で結んだ線が勾配線Dである。

【0038】

この勾配線Dから、唾液の厚さが予め決めている所定値の場合の、グルコース吸収量を推定する。すなわち、その唾液の厚さが所定値である場合の、横軸（唾液の軸）である 2100 cm^{-1} での吸光度を例えば0.7であるとすると、その0.7のときの勾配線Dとの交点を星マークHで示す。

【0039】

そして、この星マークHに対応するグルコース吸収ピーク値が、唾液の厚さが所定値である場合のグルコース吸収量と推定される。この算出した値が濃度情報として得られるものであり、例えば表示部など外部に示される。

【0040】

また、このグルコース吸収ピークを血糖値に換算して外部表示してもよいものである。

【0041】

なお、勾配線Dを得るための波数信号情報は、 2100 cm^{-1} 、 1080 cm^{-1} に限定されるものではなく、 $700\sim3200\text{ cm}^{-1}$ の領域内の特定成分の吸収ピークを適宜用いればよいものである。

【0042】

また、本実施の形態では勾配線Dを得るため、 2100 cm^{-1} での吸光度情報a、グルコース吸収ピークの1つである 1080 cm^{-1} での吸光度情報bを基にしたが、複数の波数信号情報から例えばベースライン補正した情報などを用いてもよいものである。

【0043】

また、本実施の形態では星マークHで示す算出値を求める条件として、 2100 cm^{-1} での吸光度0.7という値を用いたが、これに限定されるものではない。

【0044】

以上、口唇とATR素子の間に介在する唾液層の厚さは一定に制御することは難しく、測定毎に唾液層の厚さが変動するため、口唇に到達する光量が不安定となり、吸光度にばらつきが生じるが、本実施の形態の場合は、ATR素子と口唇との間に介在する唾液の厚み変動を補正に利用し、厚み変動による勾配線を基に実際の測定値から、ある予め設定した一定の厚みの場合の吸光度を推定することで、常に測定時の唾液層厚みを一定とした情報が得られることになり、測定バラツキが低減する。

【0045】

従って、本発明の特定成分の濃度測定方法および測定装置により、光学素子と試料との間に液体が介在した場合でも、安定かつ容易に、試料中に含まれる特定成分の濃度情報を計測することができる事が分かった。

【0046】

なお、本実施の形態では、波数に着目したが、それと等価な周波数などに着目してデータを測定してもかまわない。

【0047】

また、本発明のプログラムは、上述した本発明の装置の全部又は一部の手段の機能をコンピュータにより実行させるためのプログラムであって、コンピュータと協働して動作するプログラムである。

【0048】

また、本発明の記録媒体は、上述した本発明の装置の全部又は一部の手段の全部又は一部の機能をコンピュータにより実行させるためのプログラムを担持した記録媒体であり、コンピュータにより読み取り可能且つ、読み取られた前記プログラムが前記コンピュータと協働して前記機能を実行する記録媒体である。

【0049】

なお、本発明の上記「一部の手段」とは、それらの複数の手段の内の、一つ又は幾つかの手段を意味する。

【0050】

また、本発明のプログラムの一利用形態は、コンピュータにより読み取り可能な記録媒体に記録され、コンピュータと協働して動作する態様であっても良い。

【0051】

また、本発明のプログラムの一利用形態は、伝送媒体中を伝送し、コンピュータにより読みとられ、コンピュータと協働して動作する態様であっても良い。

【0052】

また、本発明のデータ構造としては、データベース、データフォーマット、データ

また、記録媒体としては、ROM等が含まれ、伝送媒体としては、インターネット等の伝送媒体、光・電波・音波等が含まれる。

【0053】

また、上述した本発明のコンピュータは、CPU等の純然たるハードウェアに限らず、ファームウェアや、OS、更に周辺機器を含むものであっても良い。

【0054】

なお、以上説明した様に、本発明の構成は、ソフトウェア的に実現しても良いし、ハードウェア的に実現しても良い。

【0055】

【発明の効果】

以上説明したとおり、本発明によれば、光学素子と試料との間に水、唾液、汗等の液体が介在した場合でも、安定かつ容易に、試料中に含まれる特定成分の濃度情報を計測することが可能な測定装置及び測定方法を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明の一実施の形態における特定成分の濃度測定装置の構成を示す概略図

【図2】

本発明の一実施の形態における特定成分を測定したスペクトルを示す図

【図3】

本発明の一実施の形態におけるスペクトルの特定成分情報を抽出したグラフ

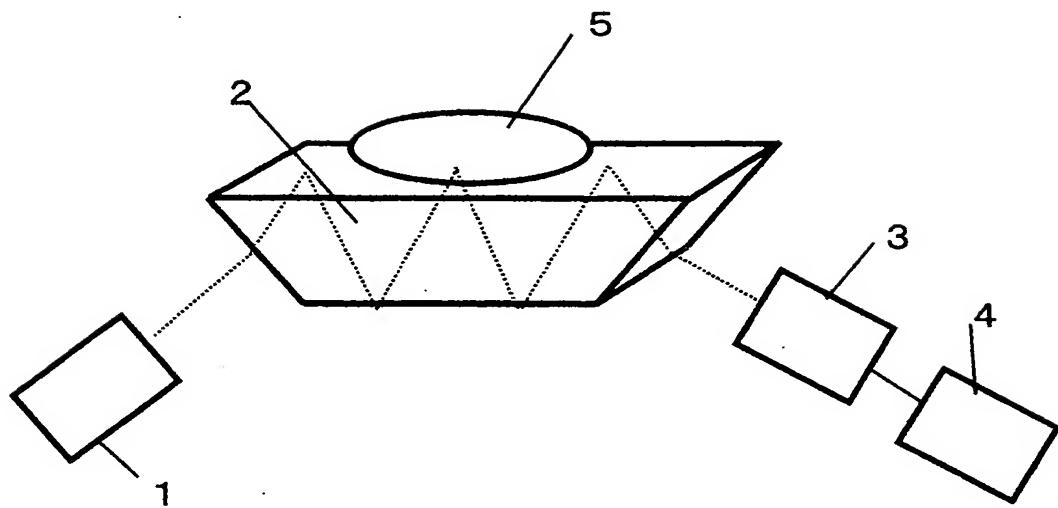
【符号の説明】

- 1 光源
- 2 ATR素子
- 3 光検出手段
- 4 信号処理手段
- 5 試料
- D 勾配線

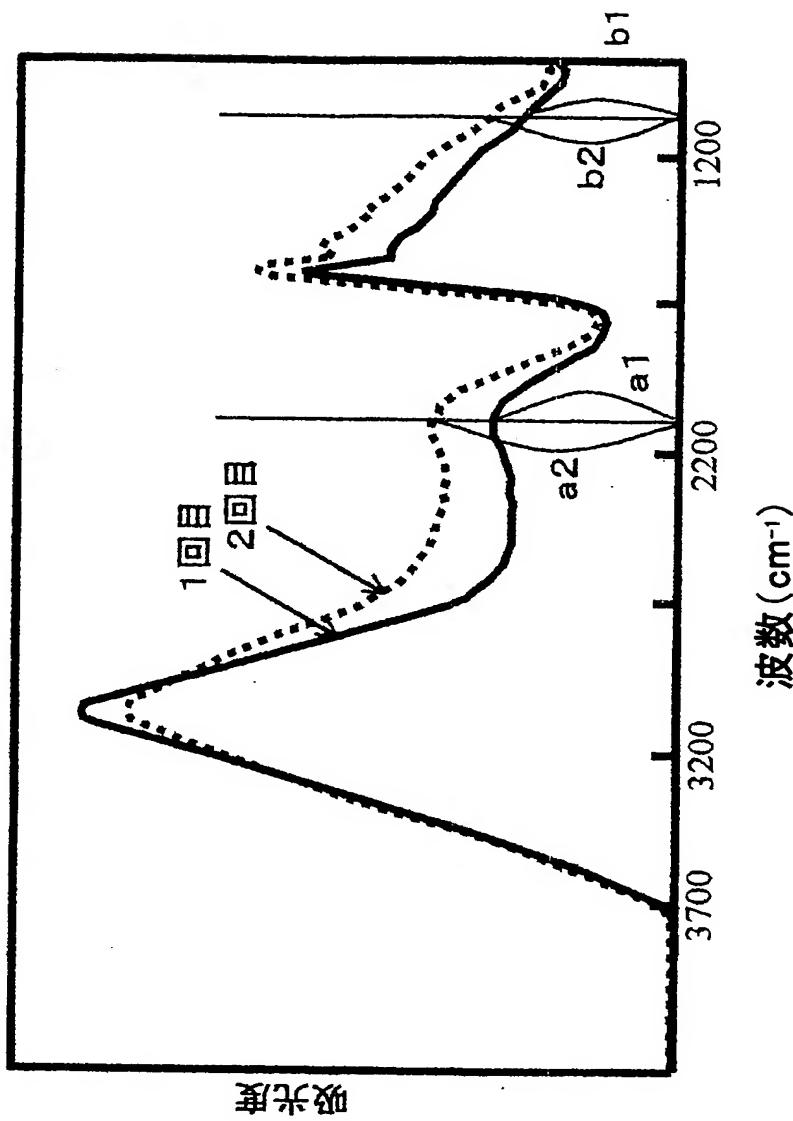
【書類名】 図面

【図 1】

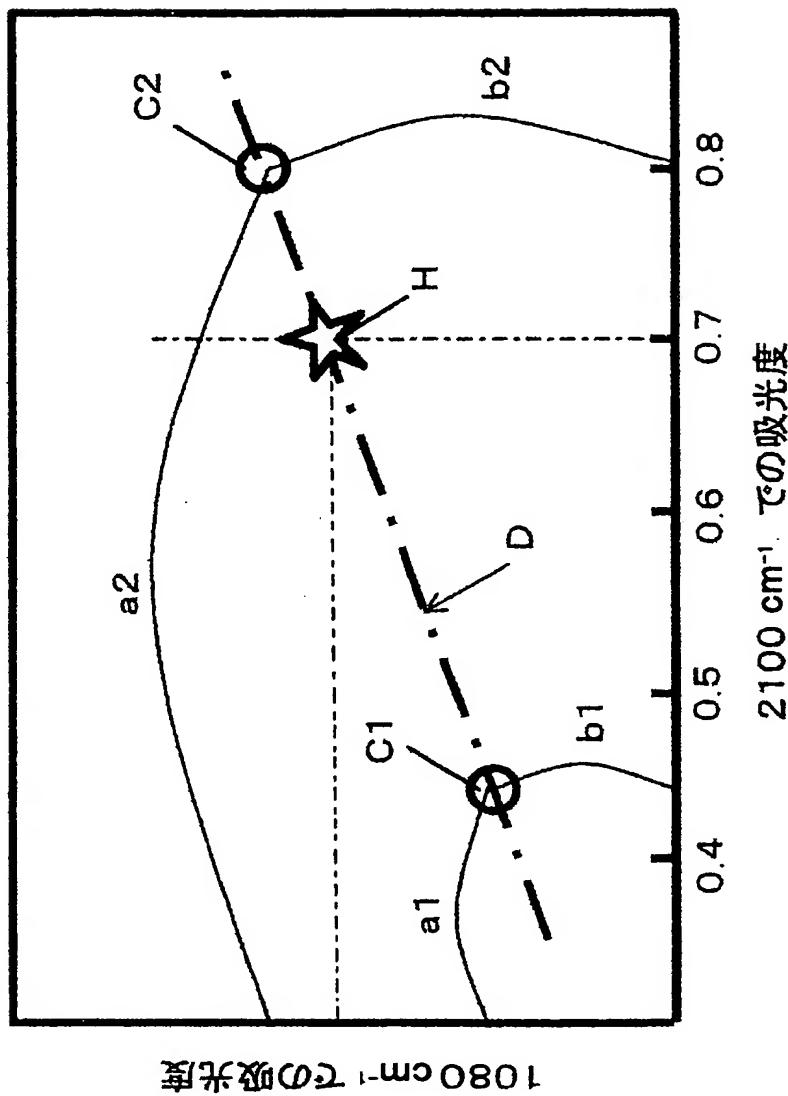
- 1 光源
- 2 ATR素子
- 3 光検出手段
- 4 信号処理手段
- 5 試料



【図2】



【図3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 光学素子と試料との間に液体が介在した場合でも、安定かつ容易に特定成分の濃度情報を測定できること。

【解決手段】 光源1から出射された光を試料5に照射し、試料5から帰還した光を受光し、受光した光を出射する光学素子2と、水分の吸収ピークに対応する波数及び測定対象の特定成分の吸収ピークに対応する波数の、少なくとも2つの波数における、光学素子2より出射された前記光の光量を検出する光検出手段3とを利用して濃度を測定する方法であって、試料5と光学素子2が接触した状態で、一度の操作で少なくとも2回の測定情報を取り込み、これによって得られた信号に基づいて、水分の吸光度と特定成分の吸光度との関係を示す勾配線を算出し、この勾配線情報に基づいて、特定成分の濃度の補正を行う。

【選択図】 図1

特願 2003-100082

出願人履歴情報

識別番号 [000005821]

1. 変更年月日 1990年 8月28日

[変更理由] 新規登録

住所 大阪府門真市大字門真1006番地
氏名 松下電器産業株式会社